

287165  
公告本

修正  
補充 本步1月26日

申請日期	81.10.27.
案號	81108536
類別	CO7H 12/68 11A61K 1/1

287165  
C4

(以上各欄由本局填註)

(修正本) 82.11

# 發明 專利說明書

一、發明名稱	中文	二紅黴素 (DIRITHROMYCIN) 之一步驟製備法
	英文	ONE STEP PROCESS FOR PRODUCTION OF DIRITHROMYCIN
二、發明人創作	姓名	約翰·麥尼·麥吉爾
	籍貫 (國籍)	美國
	住、居所	美國印第安那州來福提市耶魯大道4428號
三、申請人	姓名 (名稱)	美國禮來大藥廠
	籍貫 (國籍)	美國
	住、居所 (事務所)	美國印第安那州印第安那普利市禮來公司中心
	代表人姓名	雷羅·懷泰克

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 四、中文發明摘要 (發明之名稱: 二紅黴素(DIRITHROMYCIN) 之一步驟製備法)

本發明係關於合成結晶形式的大環內酯抗生素二紅黴素之新穎方法。此方法在單一反應器中完成，將溶於乙腈中的縮醛，在酸催化劑的存在下水解成相關半縮醛，然後直接與紅黴素胺反應形成結晶二紅黴素。

## 英文發明摘要 (發明之名稱: ONE STEP PROCESS FOR PRODUCTION OF DIRITHROMYCIN)

The disclosure relates to a new process for the synthesis of the macrolide antibiotic dirithromycin in crystalline form. The process is carried out in a single reaction vessel whereby an acetal dissolved in acetonitrile, in the presence of an acid catalyst, is hydrolyzed to the related hemiacetal which then reacts directly with erythromycylamine to form crystalline dirithromycin.

附註：本案已向

美

國(地區)申請專利、申請日期：

案號：

1991.9.30 07/768,803

(請先閱讀首面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟委員會標準局員工消費合作社印製

82.11.26	修正
年 月 日	補充

第81108536號專利申請案

中文補充說明書(82年11月)

### 二紅黴素之物理數據

二紅黴素：將縮醛(3.0克，18.4毫莫耳)置於配備有機械攪拌器之三頸燒瓶內並用含有4體積百分比水之 $\text{CH}_3\text{CN}$ (15ML)稀釋。加入對甲苯磺酸(50毫克，0.27毫莫耳)，於週遭溫度下攪拌混合物至少8小時。在15至20分內分批加入9(S)-紅黴素胺(5.0克，6.80毫莫耳)。30分後，胺全部溶解。於週遭溫度下攪拌10小時後，冷卻反應混合物至 $0^\circ\text{C}$ 並額外攪拌2小時。過濾固體，用冰冷 $\text{CH}_3\text{CN}$ 沖洗乾燥，以產生呈晶狀白色固體之二紅黴素(4.75克，84%)，熔點 $186-189^\circ\text{C}$ (分解)。 $\text{C}_{42}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{14}$ 之分析計算值：C，60.14；H，9.42；N，3.35。實測值：C，60.50；H，9.06；N，3.53。光譜數據與先前康德(Counter)等，Antimicrob Agents Chemther 35: 1116(1991)所報告之數據相同。

五、發明說明 ( )

本發明揭示一種合成大環內酯抗生素 9-脫氧代-11-脫氧-9,11-(亞胺基[2-(2-甲氧乙氧基)亞乙基]氧)-(9S)-紅黴素之新穎方法，下文稱此化合物為二紅黴素。

二紅黴素為紅黴素的衍生物，具有類似紅黴素的抗菌活性範圍。然而在“未來藥物”(Drugs of the Future, 14:112(1989))一書上就二紅黴素所作的藥物動力學研究總結，所有研究過的物種中，此抗生素較紅黴素在血清中的尖峰較低但持續時間較長。二紅黴素還有一項優點，即能迅速分佈高抗生素活性濃度至所有組織。由於此等特性預期可於標的器官上使用較高劑量。

申請人等發現，二紅黴素可依不同於過去報告所揭示的醛/紅黴素胺縮合反應之方法製備。例如，Maier 等人在美國專利 4,048,306 號(已併為本文之參考文獻)報告此反應的較佳溶劑是極性有機溶劑。更明確言之，用水性二氫陸圈作為溶劑，在酸性離子交換樹脂的存在下進行 2-(2-甲氧乙氧基)乙醛二乙基縮醛與紅黴素胺之縮合作用。Maier 等人說明，縮醛水解生成醛，此醛又推定與紅黴素胺作用生成最終產物二紅黴素。在 Maier 等人所建議的反應條件下，二紅黴素溶於反應混合物中，所以必須藉蒸發溶劑分離，隨後殘餘物作色層分析以純化並由醚/石油醚中再結晶。

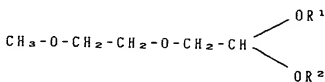
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

## 五、發明說明(二)

本發明提供單一步驟製備結晶型二紅黴素的方法。此方法較過去的方法更有效率，產率更高，終產物純度也提高，並直接生成醫藥純度的結晶沉澱。此結晶產物很容易與反應混合物分離，因而簡化了純化手續，也減少了無用的副產品量。此新穎方法亦避免使用會影響純度之離子交換樹脂。

本方法源自在酸催化劑的存在下溶於乙腈水溶液的縮醛會水解成相關的半縮醛的發現。半縮醛又在相同反應條件下直接與紅黴素胺反應形成環化二紅黴素。

本發明提供一種製備結晶型二紅黴素的方法，其中縮醛以下式代表：



其中  $\text{R}^1$  及  $\text{R}^2$  為一到約六個碳原子的直鏈或支鏈烷基，此等烷基可相同或相異，或彼此結合為  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ， $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ，或  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ，且與所附接之結構接合以形成 5-至 7-員環，此縮醛溶於水性乙腈中，在酸催化劑存在下水解至達成平衡，形成混合物並與紅黴素胺作用。

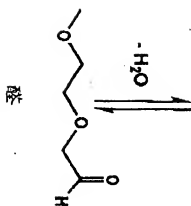
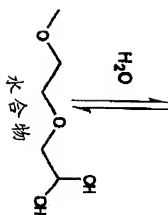
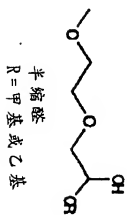
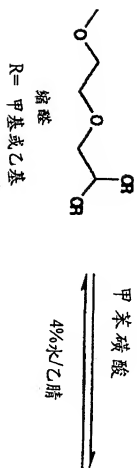
本發明提供單一步驟合成結晶型二紅黴素的方法。此處所謂單一步驟的意思是，製成最終產物的中間物在作進一步反應前不必先分離出來，可在同一反應器內製成最終產

二氫微素之 $^1\text{H}$  NMR化學位移及 $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ 耦合常數

位置	$\delta$	J (Hz)
2	2.68	J=2.1 & 7.3 Hz
3	4.00	J=2.1 & 2.3 Hz
4	1.79	J=2.3, 3.5 & 6.8 Hz
5	3.95	J=3.5 Hz
7	1.35/1.65	多峰
8	2.10	多峰
9	2.15	J <sub>eq</sub> =8.4 Hz
10	1.78	J=7.0 & 1.2 Hz
11	3.23	J=1.2 Hz
13	4.91	J=9.9 & 2.5 Hz
14a	1.39	J=14.4, 7.8 & 2.5 Hz
14b	1.89	J=14.4, 7.8 & 9.9 Hz
15	0.87	J=7.8 Hz
16	1.18	J=7.3 Hz
17	1.09	J=6.8 Hz
18	1.12	
19	1.33	J=7.2 Hz
20	1.14	J=7.0 Hz
21	1.08	
22	4.57	寬單峰
23	3.58	
24	3.52	
25	3.60/3.75	
26	3.60	
1'	4.78	J=7.3 Hz
2'	3.28	J=7.3 & 10.4 Hz
3'	2.51	J=10.4, 12.1 & 3.7 Hz
4'ax	1.26	J=14.5, 3.7 & 1.8 Hz
4'eq	1.64	J=14.5, 12.1 & 11.5 Hz
5'	3.61	J=11.5, 1.8 & 6.3 Hz
6'	1.24	J=6.3 Hz
NMe2	2.27	
1"	5.20	J=5.0 Hz
2"ax	1.56	J=15.4 & 5.0 Hz
2"eq	2.40	J=15.4 Hz
4"	3.01	J=9.4 & 9.0 Hz
5"	4.00	J=9.4 & 6.2 Hz
6"	1.24	J=6.2 Hz
7"	1.27	
8"	3.35	

287165  
85.8.85 修正  
补充

# 缩醛水解平衡式



## 五、發明說明(3)

物。本方法包括紅黴素胺與半縮醛之直接縮合作用，此半縮醛是在相關縮醛之水解作用時，於原位形成。本方法也包括可使所生成的終產物為具醫藥純度結晶之條件，此結晶溶解度相當低，所以可用傳統方法，例如過濾，從反應混合物中分離出。

紅黴素胺的消耗，即由紅黴素胺轉化成二紅黴素，取決於影響水解反應的因素及彼等可能分別影響縮合反應的因素。其中有些相同因素影響所生成的結晶產物是否為相對之溶解產物，最後影響本方法的價值。

第一，在水解縮醛成半縮醛方面，此反應受所用溶劑種類，溶劑中水含量，所用酸催化劑種類及用量，縮醛用量與結構，及反應進行的溫度等因素影響。此諸因素決定半縮醛的產量，也決定達到縮醛 / 半縮醛反應平衡所需的時間，而此等因素又直接影響本方法的產率及效率。

第二，此縮合反應，包括終產物原位結晶作用，對所使用的溶劑有特異性，也直接受反應混合物中酸催化劑用量及溶劑中水含量的影響。僅影響一個反應或另一個反應的條件，可調整至最適合某特定反應之情況，但不一定適合另一個反應。同時影響水解及縮合反應的條件必須調整至同時適合於以二種反應。二種反應條件的調整，可以在此二種反應之間建立可妥協之條件，藉以使整個反應達到最佳狀況，也可以在反應器內隨時間改變反應條件，使適合該方法之各別反應。

本文所揭示的方法對所使用的溶劑種類特別敏感。第一

## 五、發明說明(下)

· 只有少數溶劑能促使縮醛水解成半縮醛。第二，在這些促進水解的溶劑中，很少有適於生成結晶型二紅微素者。為要滿足水解的需要和取得不溶解的結晶產物，乙腈是特佳的溶劑。

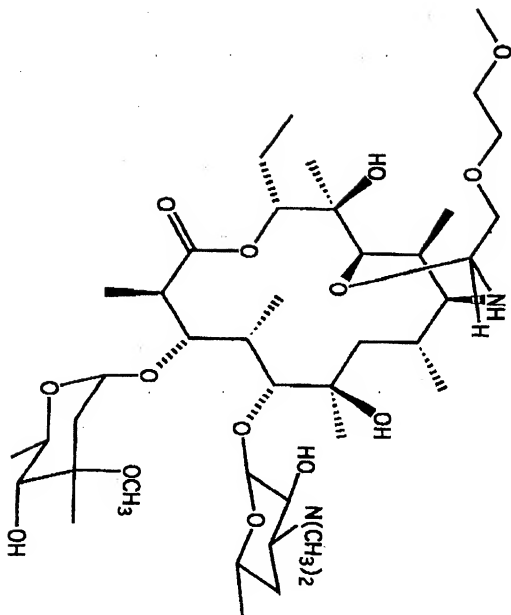
溶劑中所含水量對半縮醛產量具有非線性二次方程式影響。當水含量增加時，平衡時半縮醛與縮醛的比率會隨著水含量增加，而一旦水含量超過6.67%時，此比率又會降低。

溶劑中水含量也影響縮合反應。水量增加時，會使終產物二紅微素結晶的溶解度增加，因而減少從反應混合物收取結晶型二紅微素的量。故在決定最佳功效之含水量時必須同時考慮水解反應與縮合反應二者。

為了平衡水解反應階段與最後縮合階段溶劑中所含水量的影響，溶劑中水的含量較佳是介於約2%至約10%之間，更佳是介於約3%至約5%之間，最佳是約4%。

水解反應也受到作為催化劑的酸種類及用量的影響。任何酸其用量在促進縮醛水解成半縮醛時本身不與試劑作用都可當作催化劑。表1出示幾種不同的酸對二甲基縮醛水解作用的影響，此表指出水解時的表觀平衡常數( $K_{eq}$ )。此水解反應的較佳催化劑是硫酸，甲磺酸，對甲苯磺酸，鹽酸及樟腦磺酸。對甲苯磺酸經常能得到較高產率且品質較佳之二紅微素，所以也是此方法特佳的催化劑。

修正  
補充  
年 月 日



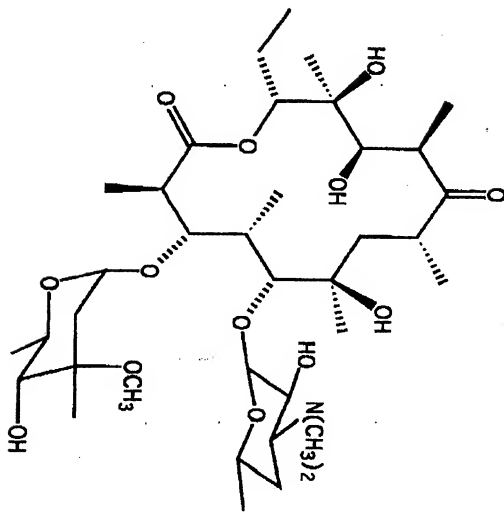
第二紅微素

287165

85.8.5 修正

第81108536號專利申請案

中文補充說明書修正頁(85年8月)



紅微素胺

## 五、發明說明(5)

表 1

酸 類	表 觀 $K_{eq}$
硫酸	1.04
甲磺酸	1.03
對甲苯磺酸	1.00
鹽酸	*
樟腦磺酸	0.85

\* $K_{eq}$  未測出，但有水解產物形成

酸催化劑的用量對縮醛水解成半縮醛之總反應具有非線性影響。此外，反應中酸催化劑用量對酸酐/半縮醛水解反應達到平衡時的反應速度呈正比例關係。相反地，酸催化劑的用量與所分離出二紅黴素產量卻呈反比關係。所以本方法中確立酸催化劑的較佳用量時必須考慮所有此等影響。為使整個方法達到最佳條件，較佳是酸催化劑含量少於約 0.2 當量。如使用對甲苯磺酸為催化劑時，較佳用量約 0.02 至約 0.10 當量，最佳用量約 0.04 當量。本揭示文中反應物用量以當量(eq)表示，是以加入反應中的紅黴素胺莫耳量相對量計算。

水解反應的溫度對達平衡所需時間有顯著影響，但對縮合反應影響極小。溫度升高少許即會使半縮醛的生產速度大為增加。但溫度的增加也會使水解作用所產生的半縮醛總產量減少。因之，在本方法的水解過程中，較佳溫度範圍是從 18℃ 到 50℃，更佳是從 20℃ 到 40℃，特佳是從 22℃ 到 30℃。

## 五、發明說明(6)

作為起始物質使用的特定縮醛也影響水解反應。較佳的縮醛是2-(2-甲氧乙氧基)-乙醛二甲基縮醛及2-(2-甲氧乙氧基)-乙醛二乙基縮醛。在同樣條件下，二乙基縮醛的水解表觀常數( $K_{eq}$ )為1.52，而二甲基縮醛為1.02。是以，本方法要求較多量的較小分子縮醛，以提供充足的半縮醛供完全利用紅黴素胺。

## 製備 1

結晶型二紅黴素：2-(2-甲氧乙氧基)-乙醛二甲基縮醛與紅黴素胺之縮合產物

根據下述一般製程進行幾種反應。將2-(2-甲氧乙氧基)-乙醛二甲基縮醛置於配備機械攪拌器之三頸燒瓶中，然後使此縮醛溶於含有對甲苯磺酸的15毫升水性乙腈中。此混合物在23℃於氮氣下攪拌20小時。20分鐘內將此混合物加入紅黴素胺(5克，1當量)並於23℃繼續攪拌12-16小時。將反應混合物冷至0℃二小時，然後過濾收取二紅黴素結晶。以冰冷乙腈洗此結晶且於40℃真空乾燥。所用特定反應條件及試劑詳見表2，此表也包括每一項反應的終產物產率及效能。此產率並未就效能作校對，只以所收取終產物的總量相對於理論上所有起始物質都轉化成二紅黴素之產量計算百分比而得。效能係以HPLC追蹤曲線下之面積測定，反映二紅黴素的量佔所收取終產物總重量的百分比。也以HPLC測定相關物質的量，與終產物的量相等(除了二紅黴素外)，且均以佔回收終產物總重量的百分比表示。

## 五、發明說明(7)

表 2

實例 編號	酸 當量	縮醛 當量	乙腈 水 %	產率 %	效能 %	相關物質 %
1	0.02	2.50	4	83.14	95.41	1.73
2	0.02	2.70	4	84.64	95.50	1.67
3	0.04	1.80	2	60.24	80.25	32.10
4	0.04	1.80	4	78.24	94.47	2.18
5	0.04	1.80	6	74.47	94.09	1.60
6	0.04	2.24	2	66.00	72.02	2.22
7	0.04	2.24	4	78.66	94.08	2.39
8	0.04	2.70	2	73.74	93.16	3.95
9	0.04	2.70	4	81.30	94.30	1.95
10	0.04	2.70	6	76.68	95.09	1.85
11	0.04	2.50	3	81.34	95.59	1.79
12	0.08	1.80	2	59.07	81.94	31.22
13	0.08	1.80	4	74.43	94.26	2.67
14	0.08	2.24	2	64.09	75.09	1.85
15	0.08	2.24	4	77.34	95.03	2.04
16	0.08	2.24	6	73.23	94.58	1.83
17	0.08	2.70	2	91.00	93.20	3.10
18	0.08	2.70	4	75.74	94.58	1.87
19	0.12	1.80	2	59.56	97.34	5.16
20	0.12	1.80	6	71.81	94.27	1.66
21	0.12	2.24	4	72.07	94.38	2.24
22	0.12	2.70	2	66.18	92.27	4.87
23	0.12	2.70	6	69.93	94.64	1.89

## 五、發明說明(8)

## 製備 2

結晶型二紅黴素：2-(2-甲氧乙氧基)-乙醛二乙基縮醛與紅黴素胺之縮合產物

基本上依製備 1 相同的方法完成幾種反應，唯改用 2-(2-甲氧乙氧基)-乙醛二乙基縮醛代替二甲基縮醛。水解反應仍用對甲苯磺酸作催化劑，在加入紅黴素胺(5克，1當量)之前先使水解反應於 23℃ 達平衡。如前述回收二紅黴素。表 3 包含特定反應條件，並報告每一項反應之終產物之產率及效能。

表 3

實例	縮	縮	乙	產	效	相
編號	當量	當量	水 %	%	%	關物質
24	0.10	1.50	2.00	73.74	92.29	3.07
25	0.10	1.50	3.30	73.75	94.51	2.17
26	0.12	2.00	0.00	55.48	3.06	
27	0.12	2.00	1.30	70.27	87.13	10.04
28	0.12	2.00	3.30	74.58	89.51	7.45

## 實例 29

結晶型二紅黴素：2-(2-甲氧乙氧基)乙醛二甲基縮醛與紅黴素胺之縮合產物

根據下述程序，以另外的反應合成二紅黴素。將 2-(2-甲氧乙氧基)乙醛二甲基縮醛置於配備機械攪拌器之三頸

## 五、發明說明(9)

瓶瓶中，然後使此縮醛溶於60毫升含有4%水的乙腈中。添加對甲苯磺酸(200毫克，0.04當量)，此混合物在30℃，氮氣下攪拌3小時，此後調整溫度至23℃。用20分鐘內將此混合物加入紅黴素胺(20克，1當量)，並於23℃繼續攪拌12-16小時。將反應混合物冷卻至0℃二小時後，過濾回收結晶型二紅黴素。以冰冷乙腈洗此結晶，於40℃真空乾燥。終產物產率為84.5%，效能為95.4% (三次反應的平均值)。

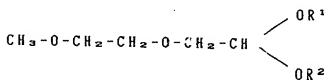
## 實例30

結晶型二紅黴素：2-(2-甲氧乙氧基)乙醛二甲基縮醛與紅黴素胺之縮合產物

根據下述程序進行幾種大規模反應。在500加侖有玻璃襯裡的反應器內裝入200公升乙腈，9公升去離子水及45.2公斤(2.7當量)2-(2-甲氧乙氧基)乙醛二甲基縮醛。使用約10公升乙腈潤洗縮醛。在此溶液中加入750克(0.04當量)對甲苯磺酸並在23至25℃溫度間攪拌溶液8小時。接下來期間，加入75公斤(相當於1當量)紅黴素胺，並在23至25℃溫度間攪拌溶液14至21小時。將此藥物冷卻至0至5℃，攪拌2小時，過濾，以90公升已冷卻至0至5℃的乙腈洗。產物於低於65℃以下溫度真空乾燥。終產物的產率為83.6%，效能為95.9% (四次反應之平均值)。

## 六、申請專利範圍

1. 一種製備結晶型二紅黴素的方法，其中將下式代表之縮醛



(其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為一到六個碳原子的直鏈或支鏈烷基，此等烷基可相同或相異，溶於具有2%至10%水含量之水性乙醇中，在酸催化劑存在下，於8℃至50℃間水解1小時至30小時，並在0℃至30℃間與紅黴素胺反應4小時至30小時。

2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該縮醛為2-(2-甲氧乙氧基)乙醛二乙基乙縮醛或2-(2-甲氧乙氧基)乙醛二甲基縮醛。
3. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中酸催化劑為硫酸，甲磺酸，對甲苯磺酸，鹽酸或樟腦磺酸。
4. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中縮醛的莫耳當量係相對於紅黴素胺用量測定，為1.5至3.5之間。
5. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中酸催化劑的莫耳當量係相對於紅黴素胺用量測定，小於0.2。
6. 根據申請專利範圍第2項之方法，其中乙醇溶劑之含水量4%，酸催化劑為對甲苯磺酸，而縮醛之莫耳當量係相對於紅黴素胺用量測定，為2.7。
7. 根據申請專利範圍第6項之方法，其中酸催化劑之莫耳當量係相對於紅黴素胺用量測定，為0.04。